

# ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Канд. мед.наук доц. В.Б.Кондратьев

Фторпиримидины по-прежнему являются основными цитостатиками, включаемыми в схемы стандартной химиотерапии (ХТ) рака ободочной кишки (РОК). Наиболее частыми токсическими эффектами различных режимов ХТ на основе 5-фторурацила являются тошнота и рвоты, диарея, мукозиты, дерматотоксичность, миелодепрессия. Различные методики введения 5-фторурацила, в том числе в сочетании с биохимическими модификаторами (лейковорином), применение фторпиримидинов последнего поколения (УФТ, S-1, капецитабина) не меняют спектр токсичности, но влияют на большую или меньшую частоту тех или иных побочных реакций. Токсичность ралтитрексида (томудекса), также антиметаболита, являющегося прямым ингибитором тимидилат синтетазы, аналогична фторпиримидинам, за исключением часто возникающего синдрома астении. В последние годы появились новые цитостатики, эффективные при РОК, они привнесли и новые варианты токсичности: иринотекан – холинергический синдром, отсроченную диарею, имеющую, по-видимому, иной генез, чем при использовании фторпиримидинов; оксалиплатин – нейротоксичность.

## ТОШНОТА И РВОТА

Индукцированные ХТ тошнота и рвоты (ТР) воспринимаются многими больными как наиболее тяжелые побочные реакции цитостатического лечения. Неконтролируемые ТР ухудшают не только качество жизни больных, вызывая тяжелый физиологический и психологический дискомфорт, но и, приводя к серьезным последствиям (обезвоживанию организма, электролитным нарушениям), диктуют необходимость снижения интенсивности ХТ и даже ее прекращения.

ТР могут быть:

- а) острыми – в течение 24 ч после назначения цитостатиков;
- б) отсроченными – в течение нескольких суток после проведения ХТ;
- в) предварительными – до введения эметогенных противоопухолевых препаратов.

Применяемые при РОК режимы ХТ можно характеризовать как слабо- или умеренно-эметогенные (частота возникновения ТР – 20–50%).

Изучение патогенеза ТР, индуцированных ХТ, показало, что сигналы, приводящие к возбуждению рвотного центра, поступают из хеморецепторной триггерной зоны ствола головного мозга, хромаффинной ткани желудочно-кишечного тракта и высоких кортикальных центров. Трансмиссерами передачи нервных импульсов могут быть: допамин, серотонин, гистамин, норадреналин и другие субстанции, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, реализуют рвотный рефлекс. Препараты, зарекомендовавшие себя как эффективные в профилактике и купировании ТР, представляют различные фармакологические группы:

- **блокаторы дофаминовых (D-2) рецепторов:** а) *фенотиазины*: прохлорперазин (Methersin), *тиэтилперазин* (Togecap), этаперазин, хлорпромазин; б) *бутирофеноны*: галоперидол, дроперидол; в) *замещенные бензамиды*: метоклопрамид (Cerucal, Reglan, Perinorm), домперидон (Motilium).

- **блокаторы серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов:** *трописетрон* (Navoban), *гранисетрон* (Kytril), *ондансетрон* (Zofran).

- **прочие препараты (используемые в комбинированных режимах):** а) *бензодиазепины* (транквилизаторы): *лоразепам* (Merlit, Loram), *диазепам* (Seduxen, Valium Roche, Calmpose и др.); б) *кортикостероиды*: *дексаметазон* (Dexapox, Dexamed, Fortecortin и др.), *метилпреднизолон* (Metypred, Medrol); в) *антигистаминные препараты*: *дифенгидрамин* (Dimedrol), *прометазин* (Pipolphen), *дименгидринат* (Dromina).

Блокаторы дофаминовых рецепторов являлись в течение многих лет основой противорвотной терапии. Однако в связи с их недостаточной эффективностью при вы-

сокоэметогенной ХТ (прежде всего препаратами платины) и известными побочными эффектами данная группа антиэметиков в настоящее время зачастую игнорируется. При этом необходимо отметить *основополагающий принцип выбора варианта противорвотного лечения, а именно: в зависимости от эметогенного потенциала ХТ и предрасположенности больных к ТР*. Женщины, больные молодого возраста, особенно в случаях анамнеза, сопряженного с рассматриваемыми диспептическими явлениями (ТР в период беременности, морская болезнь), относятся к группе высокого риска ТР, индуцируемых цитостатиками. Напротив, у больных, злоупотреблявших алкогольными напитками, ХТ реже осложняется ТР. Блокаторы серотониновых рецепторов в настоящее время воспринимаются многими онкологами как универсальный метод контроля ТР [3]. Вместе с тем при проведении ХТ больным РОК на первых этапах противоопухолевого лечения можно достичь полного контроля ТР за счет режимов, включающих менее дорогостоящие антиэметики из приведенных выше групп. Комбинированная противорвотная терапия имеет несомненные преимущества перед использованием антиэметиков в виде моноагентов.

В настоящее время рекомендуются следующие варианты профилактики и лечения ТР у больных РОК при различной эметогенной активности ХТ:

#### **I – высокоэметогенная ХТ:**

а) дексаметазон 8–20 мг внутривенно за 30 мин до ХТ, продолжение приема 8–20 мг/сут перорально в последующие дни (до 5-го дня) с постепенным снижением суточной дозы + б) блокаторы серотониновых рецепторов в/в или per os в соответствии с рекомендуемыми для каждого антиэметика режимами + в) лоразепам 1–2 мг в/в или per os накануне, за 30 мин до ХТ и в последующем каждые 4–6 ч по мере необходимости.

#### **II – умеренно-эметогенная ХТ:**

а) метоклопрамид 1–2 мг/кг в/в за 30 мин до ХТ, продолжение приема 40 мг per os каждые 6 ч (при необходимости до 5-го дня) + б) дексаметазон 8–10 мг в/в за 30 мин до ХТ, продолжение приема 16–8 мг/сут в последующие дни (до 5-го дня) с постепенным снижением суточной дозы + в) лоразепам – аналогично с режимом, приведенным выше (либо для предупреждения экстрапирамидных нарушений, характерных для высоких доз метоклопрамида, – дифенгидрамин 50 мг в/в за 30 мин до ХТ).

#### **III – слабоэметогенная ХТ:**

а) прохлорперазин 10 мг перорально, продолжение приема внутрь каждые 4–6 ч при необходимости; или тиэтилперазин (Togesan) в разовой дозе 13 мг, или метоклопрамид в разовой дозе 10–40 мг + б) дексаметазон 4 мг per os до ХТ + в) лоразепам – аналогично с режимом, приведенным выше.

Если на II или III режимах не достигается адекватный контроль ТР, то при проведении следующего цикла ХТ применяется более интенсивное противорвотное лечение. При многодневных режимах ХТ при неэффективности противорвотного комплекса первого дня также осуществляется переход на более интенсивный режим профилактики и купирования ТР (даже если в последующий день цитостатическое лечение представляется менее эметогенным).

Адекватное антиэметическое лечение на первых эта-

пах ХТ больных РОК имеет целью не только профилактику острых, но и отсроченных ТР, а также предупреждение формирования рефлекторных предварительных рвот. Если в первый день ХТ успешно предупреждено появление острых ТР, то применение антиэметиков с целью профилактики отсроченных ТР, как правило, не требуется. При неполном контроле острых ТР в последующие дни рекомендуется применение метоклопрамида 0,5 мг/кг в/в или в/м каждые 6 ч в течение 2–5 дней от начала ХТ + дексаметазон 8 мг per os каждые 12 ч во 2–3-й день, 4 мг каждые 12 ч в 4–5-й день. Антагонисты серотониновых рецепторов не столь эффективно купируют отсроченные ТР.

Не исключено, что механизм возникновения отсроченных ТР несколько иной, чем при острых ТР, индуцированных ХТ. Возможный нейротрансмиттер отсроченных ТР был недавно идентифицирован – описана субстанция Р (нейропептид), которая связывается со специфическими нейрокининовыми рецепторами (NK-1). NK-1 антагонисты (L-758,298; L-754,030; CJ-11,974) были изучены на больных, подвергавшихся высокоэметогенной ХТ цисплатином; продемонстрировано следующее соотношение: сочетание ондансетрона с дексаметазоном более эффективно в контроле острых ТР, в то время как в отношении профилактики отсроченных ТР лучшие результаты получены при применении комбинации NK-1 антагонистов с высокими дозами кортикостероида [5, 12]. Интересно сообщение в отношении профилактики отсроченных рвот цизапридом (Coordinax, Peristil, Periperide, Cisapro, Cisap), препаратом, повышающим тонус и двигательную активность ЖКТ, который является антагонистом 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов: по 10 мг • 3 раза в день per os, во 2–4-й день от начала ХТ при недостаточном контроле острых и отсроченных рвот [10].

Не отрицая рекомендуемое применение методик релаксации, гипнотерапии, можно ориентироваться и на эффективные медикаментозные средства, транквилизаторы – не только на лоразепам, но и на другие бензодиазепины. Хорошие отзывы получены в отношении применения *алтразолама* (Xanax, Frontin, Helex), *мидозалама* (Dormicum), которые вызывают амнезию на события, хотя возможны и выраженные побочные эффекты последнего препарата, которые удается быстро купировать *флумазенином* (Anexate).

#### **ДИАРЕЯ**

Диарея (Д), индуцированная ХТ, в большинстве случаев обусловлена прямым токсическим действием цитостатиков на эпителий тонкой и толстой кишки, реже холинергическим механизмом (ранняя Д при использовании иринотекана) или развитием патогенной флоры в кишечнике на фоне, как правило, нейтропенической лихорадки.

Терапия Д большого объема (за счет преимущественного поражения тонкой кишки) заключается первоначально в возмещении жидкости и электролитов с помощью изотонических растворов, которые содержат глюкозу для обеспечения активной резорбции натрия и уменьшения объема стула. Эффективный регидратационный режим, позволяющий избежать парентеральной инфузионной терапии, предусматривает прием внутрь

официального препарата регидрон или следующего раствора:  $\frac{3}{4}$  чайной ложки поваренной соли + 1 чайная ложка соды + 4 столовые ложки сахара + 1 стакан апельсинового сока в 1 л воды. Рекомендации по питанию заключаются в бесшлаковой диете с обильным употреблением пищи, богатой крахмалом (бананы, рис и др.).

В медикаментозном лечении Д используются *препараты, влияющие на моторику кишечника*:

а) *лоперамид гидрохлорид* (Imodium, Lopedium, Enterobene) – 4 мг per os каждые 4 первоначально, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (не более 32 мг в сутки);

б) *аттапульгит* (Kaorectate, Neointestopan) – 1,5–2 г после каждого эпизода жидкого стула (максимальная суточная доза 9 г). При подозрении на кишечную инфекцию (ее активизацию) указанные препараты применяются не более 24 ч.

При неполном купировании болевого синдрома назначают *анальгетики, спазмолитики* (антихолинэргические средства): *скополамин, платифиллин*, часто используемый за рубежом в лечении постцитостатической Д официальный препарат Lomotil представляет комбинацию дифеноксилата гидрохлорида с атропина сульфатом.

Дополнительные факторы коррекции Д включают калоформирующие («цементирующие») сложные порошки на основе карбоната кальция; настои, отвары, экстракты вяжущих средств растительного происхождения (зверобой, ромашка, кора дуба, кора граната, мускатный орех, черника и т. д.); биопрепараты типа колибактерина, бификола и др.

При неэффективности терапии первой линии для купирования Д III–IV степени, продолжающейся более 48 ч, показано применение *синтетического аналога соматостатина: октреотида* (Sandostatatin) – 100–250–500 мкг • 3 раза в день п/к. Как показывает опыт клинического применения октреотида, у 60–90% больных Д купируется в течение 2 сут [7].

Продолжительная тяжелая Д требует проведения инфузионной терапии для компенсации электролитных нарушений, предотвращения серьезной гиповолемии и шока.

В случаях токсического поражения слизистой оболочки, толстой кишки опасность представляет активизация условно-патогенной кишечной флоры с общей интоксикацией и клиническими проявлениями, характерными для обострения спастического язвенного колита. У ряда больных при сочетании разнонаправленных токсических эффектов возникает так называемый нейтропенический энтероколит, при котором необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия.

При отсроченной Д, вызываемой иринотеканом, предложены следующие стандартные меры:

а) *лоперамид гидрохлорид* (Imodium, Lopedium, Enterobene) – 4 мг per os после первого эпизода жидкого стула, далее по 2 мг каждые 2 ч, с продолжением приемов в течение 12 ч после окончания Д (но не более 48 ч);

б) профилактическое назначение антибиотиков per os в сочетании с лоперамидом при некупируемой более 24 ч Д;

в) госпитализация больных с Д III–IV степени, сохраняющейся более 48 ч, особенно при наличии лихорадки и/или рвот.

Требуют уточнения новые методы профилактики и купирования Д, индуцированной иринотеканом:

- Acetorphan, энкерфалиназный ингибитор микробной  $\beta$ -глюкуронидазы, за счет которой в кишечнике вновь образуется активный метаболит иринотекана, SN-38 [1];

- Baicalin, также ингибитор  $\beta$ -глюкуронидазы [11], – в составе препарата «Kamp medicine Hangeshashinto (TJ-14)»;

- алкализация кишечника за счет приема щелочных растворов, *окси магния*, урсодезоксихолевой кислоты (при pH>6,8 снижается активность и абсорбция SN-38) – соответственно, в проведенном пилотном исследовании отмечено также существенное снижение частоты нейтропении, тошноты и рвот [8];

- глюкокортикоид *будезонид* (Apulein, Benacort, Pulmicort) – в России пока доступен в виде мазей и для ингаляций – при приеме 9 мг/сут перорально в течение 1–2 дней купирует Д, индуцированную иринотеканом и рефрактерную к лоперамиду [9].

### Мукозит

Мукозит (М) – общий термин для осложнений со стороны полости рта, возникающих при проведении химио-лучевой терапии.

Важность активной профилактики и лечения М определяется значительным дискомфортом, испытываемым больными, а также риском вторичной инфекции, для которой поврежденная слизистая оболочка полости рта является «открытыми воротами». Тяжелые М с обширными изъязвлениями требуют госпитализации, парентерального питания больных и даже назначения наркотиков.

В качестве мер профилактики М, которые можно ожидать с достаточной вероятностью при использовании определенных цитостатиков и режимов ХТ, рассматриваются:

а) полноценная санация ротовой полости до ХТ;

б) криотерапия: рассасывание кусочков льда (ice chips) за 10–15 мин до и во время ХТ (в общей сложности 30–60 мин), – наиболее эффективна при болюсных введениях цитостатиков;

в) систематическая объективная оценка состояния слизистой оболочки полости рта. Можно рекомендовать апробацию для получения собственного клинического впечатления об эффективности обсуждаемых в литературе следующих методов профилактики М: аллопуринол (0,1% раствор) в виде полосканий (орошений) 4–6 раз в сутки, имеются сообщения об эффективном предупреждении М, индуцированных фторпиримидинами; бета-каротин (на модели постлучевых М продемонстрирована эффективность методики 250 мг/сут, 3 нед и далее 75 мг/сут); сукральфат – см. ниже; хлоргексидин – см. ниже; аппликации ляписа (0,25–2% раствора), который стимулирует деление клеток слизистой оболочки полости рта.

При возникновении М назначается терапия, направленная на ослабление и купирование субъективных симптомов, уменьшение воспаления, репарацию поврежденных, профилактику инфекционных осложнений.

**Очищающие/дезинфицирующие средства.** Раствор натрия хлорида (0,9%), разведенный водорода

пероксид (0,03–0,05%), натрия бикарбонат – в виде полосканий, которые можно чередовать. Рекомендуется хлоргексидин, используемый в виде орошений 0,1–0,12% раствором, различных официальных таблеток для рассасывания, гелей (многие из имеющихся препаратов – комбинированные, включающие также и местные анестетики).

**Заживляющие/обволакивающие средства.** Примечателен факт применения препаратов, которые используются в других областях клинической медицины. *Сукральфат* (Sucrate) – при М (лучше в виде геля) противоязвенное средство, которое взаимодействует с белками некротизированных тканей, формирует защитный слой и тем самым благоприятствует репарации поражений. Помимо очевидного механизма репаративного действия, имеются доказательства, что сукральфат повышает выработку простагландинов (PGE<sub>2</sub>), которые стимулируют кровоток, продукцию муцина, митотическую активность и поверхностную миграцию клеток слизистой оболочки. Из группы антацидов для лечения М привлекается часто альгельдрат, гидроксид алюминия, в сочетании с гидроксидом магния (Anacid forte, Gestid, Maalox). *Аттанульгит* (Kaorectate, Neointestopan) – противодиарейное средство, которое при местном применении оказывает противовоспалительное вяжущее действие на пораженную слизистую оболочку, в том числе и полости рта. Доказано значительное ускорение репаративных процессов при М в случаях местного применения такого антиоксиданта, как *витамин Е* (*токоферол*). В эту же группу могут быть включены и неофициальные формы танина (более действенные в виде глицериновых растворов). В качестве стимуляторов репаративной регенерации могут использоваться *метилурацил* (2% раствор в щелочной среде) и *деринат* (натриевая соль ДНК, получаемая из молоки осетровых рыб). Заслуживают внимания результаты использования гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) молграмостима (Leucostim) в виде полоскания полости рта в течение 30 мин • 2 раза в день по 150 мкг в 150 мл воды – описывается купирование М III–IV степени в течение 2–3 дней [4, 6].

**Анальгетики.** Местный анестетик *лидокаин* (предпочтительнее 1–5% раствор) может применяться в качестве официального аэрозоля, лекарственной формы, сочетающей лидокаин с адреналином, но лучшим вариантом представляется использование гелей, содержащих анестетик. *Анестезин*, который часто входил в сложные составы для обработки полости рта в стоматологической практике, и в настоящее время используется для симптоматического лечения постцитостатических М. При выраженном болевом синдроме, обусловленном М, решается вопрос о системной противоболевой терапии с соблюдением принципов «анальгетической лестницы», вплоть до назначения наркотических препаратов.

К прочим местным воздействиям можно отнести обработку полости рта маслом облепихи, слабым раствором прополиса в молоке, витамином В<sub>12</sub>, генциановым фиолетовым, которые обладают противовоспалительным действием, способствуют заживлению и эпителизации язв.

За рубежом в качестве стандартного симптоматичес-

кого лечения М используется микстура «Benadryl (дифенгидрамин) + Maalox (альгельдрат в сочетании с гидроксидом магния) + Xylocain (лидокаин)», которая, в отличие от сукральфата, не ускоряет процесс репарации повреждений слизистой оболочки полости рта.

Логичными и зарекомендовавшими себя с положительной стороны в лечении и профилактике М являются также следующие препараты и лечебные воздействия:

а) простагландины, PGE<sub>2</sub> (зарегистрированные в России *динопростон* и *простенон* пока используются только в акушерской практике для стимуляции мускулатуры матки); антипростагландины либо в виде предварительного системного применения

б) *индометацина*, либо

в) *бензидамина* (Tantum) – обработка полости рта, который блокирует фермент циклооксигеназу, в результате чего нарушается синтез простагландинов;

г) *кортикостероиды* (имеются положительные отзывы о профилактике М обработкой полости рта дексаметазоном и об эффективном лечении смесью гидрокортизона, нистатина, тетрациклина и дифенгидрамина); антиоксиданты (не только витамин Е);

д) *азеластин* с целью профилактики М (к сожалению, зарегистрированные в России препараты – капли в нос и в глаза);

е) *трансформирующий фактор роста – β3*;

ж) *эпидермальный фактор роста*;

з) *лазеротерапия* [13].

При лечении М, в отличие от методов купирования некоторых других видов токсичности, не существует стандартных схем ведения больных. Однако рассмотренные лечебные мероприятия заслуживают внимания и использования в практической деятельности, исходя из доступности препаратов, особенностей клинического проявления и других параметров. В комплексе лечебных воздействий при возникшем М вполне логично после очищающих мероприятий применение антисептиков, с последующим использованием препаратов обволакивающего действия, способствующих процессам репарации, назначение местных анестетиков перед приемом пищи – в течение суток, чередуя полоскания и другие методы обработки полости рта.

В стандартных программах ХТ РОК профилактика инфекционных осложнений путем предварительного назначения антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов не осуществляется. Вместе с тем при сочетании М с миелодепрессией (нейтропенией) подобное лечение является показанным с соблюдением принципов, которые разработаны для ведения больных с фебрильной нейтропенией.

### ДЕРМАТОТОКСИЧНОСТЬ

Побочные реакции со стороны кожи, как осложнения ХТ РОК, могут быть неспецифическими, наблюдающимися при использовании любых цитостатиков и других лекарственных препаратов. Клинически они проявляются в виде пятнисто-папулезной сыпи, гиперпигментации кожи. При появлении кожно-аллергических высыпаний, сопровождающихся зудом (крайне редко III–IV степени), цитостатическое лечение, как правило, сразу не прерывается, а тягостные для больного симптомы пытаются купировать антигистаминными

**Таблица 1. Модификация доз цитостатиков в зависимости от миелотоксичности ХТ (предыдущего цикла)**

Степень миелодепрессии (предыдущего цикла)	Уровень нейтрофилов (x10 <sup>9</sup> /л)	Уровень тромбоцитов (x10 <sup>9</sup> /л)	Дозы цитостатиков (последующего цикла ХТ) * (%)
Минимальная	Более 1,8	и более 100	100
Слабая	1,8–1,5	или 100,0–75	75
Средняя	1,5–1	или 75,0–50	50
Тяжелая	Менее 1	или менее 50	Задержка ХТ на 1–2 нед**

\*При условии, что на день начала следующего курса ХТ уровень нейтрофилов – 1,8x10<sup>9</sup>/л, уровень тромбоцитов – более 100x10<sup>9</sup>/л.

препаратами, например, *дифенгидрамин* (Dimedrol) – 25 мг per os каждые 4–6 ч, другими вариантами десенсибилизирующей терапии.

Специфическим осложнением для ХТ антиметаболитами является ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), так называемый «Hand-foot syndrome», в отношении которого выделены следующие степени выраженности:

1-я степень (легкая) – чувство онемения, покалывания, эритема и отек кожи ладоней и подошв;

2-я степень (умеренная) – болезненная эритема, отек, образование трещин эпидермиса и дермы;

3-я степень (тяжелая) – распространенная десквамация, изъязвления, везикулез кожи и выраженный болевой синдром.

Для каждой градации ЛПС дополнительно констатируется и степень выраженности функциональных нарушений. При тяжелом ЛПС больные не способны выполнять трудовые и повседневные действия. Патогенез данного осложнения (по клиническим проявлениям оно относится к варианту дерматотоксичности) продолжает изучаться. В зависимости от степени выраженности ЛПС вносятся изменения в дозы и режимы ХТ. Уменьшить клинические прояв-

ления и продолжительность ЛПС позволяет применение витамина В<sub>6</sub> (Pyridoxin) – 50 мг x 2-3 раза в день per os [2].

### МИЕЛОТОКСИЧНОСТЬ

В настоящей публикации мы ограничимся рекомендациями по модификации доз и режимов цитостатического лечения в зависимости от степени выраженности и продолжительности лейко-, нейтро- и тромбоцитопении. При проведении ХТ с соблюдением сроков начала последующих циклов в зависимости от степени угнетения кроветворения осуществляется снижение доз цитостатиков (табл. 1).

К началу проведения следующего цикла лечения (по плану или с задержкой) может наблюдаться та или иная степень миелодепрессии, что требует внесения дополнительных коррекций в дозо-временные режимы (табл. 2).

Другие варианты коррекции осложнений со стороны кроветворной системы, принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений на фоне нейтропении будут подробно рассмотрены в следующих публикациях.

**Таблица 2. Модификация доз цитостатиков и режимов ХТ в зависимости от миелодепрессии (на момент начала следующего курса ХТ)**

Этап коррекции доз и режимов ХТ	Уровень нейтрофилов (x10 <sup>9</sup> /л)	Уровень тромбоцитов (x10 <sup>9</sup> /л)	Дозы цитостатиков и временные интервалы (при последующих курсах ХТ)
День начала ХТ по плану	Более 1,8	и более 100,0	Модификация дозы на основании надира – табл. 1 Задержка ХТ на 1–2 нед
	Менее 1,8	или менее 100,0	
После задержки ХТ на 1–2 нед	Более 1,8	и более 100,0	Модификация дозы на основании надира* 75% от модифицированной на основании надира дозы Продолжение выжидательной тактики
	1,8–1,2	или 100,0 - 75,0	
	Менее 1,2	или менее 75,0	

\*Модификация доз после задержки ХТ в зависимости от минимального уровня (nadir) (x10<sup>9</sup>/л):  
нейтрофилы: более 0,75 и тромбоциты более 75–100% дозы,  
0,75–0,5 или тромбоциты 75–40–75% дозы,  
менее 0,5 или тромбоциты менее 40–50% дозы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Рак толстой кишки. // Современное состояние проблемы. – М., 1998.
2. Beveridge RA, Kales AN, Binder RA et al. Pyridoxine (B6) and amelioration of hand/foot syndrome. Proc.ASCO 1990; 9: 102 (abstr.393).
3. Cubeddu LX. Serotonin mechanisms in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. Oncology 1996; 53 (suppl.1): 18-25.
4. Gorzegno G, Cerutti S, Sperone P. et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash on grade III chemotherapy-induced oral mucositis. Proc.ASCO 1999; 18: 584a (abstr.2255).
5. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb R.T. et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. J.Clin.Oncol. 1999; 17: 338-343.
6. Ibrahim EM, al-Mulhim FA. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced oral mucositis in non- neutropenic cancer patients. Med. Oncol. 1997; 14:47-51.
7. Kalofonos HP, Naxakis S, Christopoulou A. et al. Treatment of 5-fluorouracil induced diarrhea using octreotide acetate. Europ.J. Cancer 1997; 33 (supl.8): S22 ( abstr.80).
8. Kobayashi K, Takeda Y, Akiyama J. et al. Reduced irinotecan-induced side-effects by the oral alkalization. Proc.ASCO 1999; 18: 492a (abstr.1900).
9. Lenfers B.H.M., Lofler T.M., Droge C. et al. Activity of orally administered budesonide (BUD) in patients with irinotecan (CPT-11) induced diarrhea. Proc.ASCO 1999; 18:585a (abstr.2259).
10. Maisano R, Sparado H, Toscano G. et al. Cisapride and dexamethasone in prevention of cisplatin-induced delayed emesis. Proc.ASCO 1999; 18: 593a (abstr.2291).
11. Mori K, Machida S, Yoshida T. et al. Usefulness of Kamp Medicine (Hangeshashin-to) in the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer. Proc.ASCO 1999; 18:518a(abstr.1996).
12. Van Belle S, Cocquyt V, De Smet M. et al. Comparison of a neurokinin-1 antagonist, L-758,298, to ondansetron in the prevention of cisplatin-induced emesis. Proc.ASCO 1998; 17: 51a (abstr.198).
13. Wilder-Smith P.E., Wong S.F., Ku N. et al. Laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. Proc. ASCO 1999; 18: 586a (abstr.2265).